

ダイオキシン胎盤・母乳經由暴露に起因する接触逃避行動  
および対物攻撃行動の思春期発現時期と雌雄差

鹿児島純心女子大学大学院人間科学研究科心理臨床学専攻 □ 岩 俊 子  
鹿児島大学大学院歯学総合研究科神経病学講座神経解剖学分野 □ 岩 聡  
鹿屋体育大学体育学部 森 司 朗

2013年

## ダイオキシン胎盤・母乳経路暴露に起因する接触逃避行動 および対物攻撃行動の思春期発現時期と雌雄差

鹿児島純心女子大学大学院人間科学研究科心理臨床学専攻 口 岩 俊 子  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経解剖学分野 口 岩 聡  
鹿屋体育大学体育学部 森 司 朗

### 和文要旨

実験動物に対するダイオキシンの胎盤・母乳経路暴露により若年期において行動異常が発現することが知られている。しかし、異常行動の正確な発現時期（発症時期）および性差は明らかになっていない。我々は、ダイオキシン周産期暴露に起因する行動異常発症は性ホルモン分泌調節と関連性があると推察し、それを示す論拠を得るために本研究を行った。

正常な雌雄のddY系マウスを交配して妊娠させ、妊娠7日目と14日目にオリーブオイルに溶解した2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を100  $\mu$ g/kg, またはオリーブオイルを経口投与した。産仔をそれぞれの母マウスに母乳飼育させ、生後28日に離乳した。その後、同腹の同性産仔同士で集団飼育し、生後12週まで目視による行動観察および接触刺激応答計測装置を用いた行動学的定量調査を行った。

TCDDを胎盤・母乳経路で摂取した産仔の多くには、弱い接触刺激または視覚刺激に対して過敏に応答する行動、すなわち接触逃避行動および対物攻撃行動が顕著に発現した。両行動の発現時期を特定する目的で、接触刺激応答計測装置を用いて生後5週から生後12週に至るまで、週3日、両行動の強度を定量的および力学的に計測した。その結果、両行動は、雄産仔において生後7週末から8週に有意に増大し、その後増大した状態が長く継続することが明らかになった。雌産仔では、8週齢において接触逃避行動および対物攻撃行動が有意に増大したが、雄産仔に比較して顕著ではなかった。本研究の結果から、ダイオキシン胎盤・母乳経路暴露に起因する接触逃避行動および対物攻撃行動の発現時期は血漿アンドロゲン濃度が最高に達する時期にほぼ一致することが示された。本研究によって、TCDD胎盤・母乳経路摂取に起因する若年期行動異常発現は性ホルモン、特に男性ホルモン分泌の増加に影響されることを示唆する論拠が示された。

キーワード：ダイオキシン，周産期暴露，若年期行動異常，接触逃避行動，対物攻撃行動

### 緒言

胎盤または母乳を介してダイオキシンを摂取した産仔において、第二次性徴期以降に脳内神経伝達物質の異常および行動学的異常が出現することが報告されている (Agrawal et al., 1981; Kakeyama

et al., 2001; Kuchiiwa et al., 2002)。その行動異常は第二次性徴期からyoung adult期にかけて発症すると推察されているが、正確な時期は判明していない。第二次性徴期からyoung adult期は、性ホルモンの活動が著しく変化する時期であ

る (Selmanoff et al., 1977)。この時期にダイオキシンの胎盤・母乳経路摂取による行動学異常が発現するとすれば、ダイオキシンによって惹起される若年期行動異常は性ホルモンと何らかの関連性をもつ可能性が推察できる。また性ホルモンと関連があるならば、性差が存在する可能性が強い。したがって、行動異常の発症機序を理解する手がかりを得るためには、ダイオキシン胎盤・母乳経路摂取に起因する行動異常の正確な発症時期の特定が重要である。また、性差を明らかにすることも性ホルモンとの関わりを探るために重要である。我々はこれまでの研究において、2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を胎盤・母乳を介して摂取した動物 (TCDD周産期暴露マウス) は、第二次性徴期に一致して、探索行動が障害されることを報告した (森 他, 第61回 日本解剖学会九州支部学術集会, 2005年; 科学研究費補助金報告書, 研究課題番号15510062)。今回の研究では、TCDD周産期暴露により発症する接触逃避行動および対物攻撃行動に注目し、その発症時期を特定する試みを行った。またTCDD周産期暴露による行動異常発現における性差の有無を調査した。

## 材料と方法

### 1) 実験動物とダイオキシンの投与

実験には、九動株式会社 (鳥栖市) から購入した正常な雌雄のddY系成獣マウス8匹と、鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター内で繁殖した産仔20匹 (雌雄各10匹) を使用した。購入したマウスは1週間の検疫を行った後に実験に使用した。

検疫終了後の健全な雌雄のマウス4組を同居させ、交配した。交尾の有無は、同居の翌日から早朝に雌動物の膣内の精子の有無を調べることにより判断し、精子が検出された日を妊娠0日として

起算した。ダイオキシンの投与は、2匹の雌に対して妊娠7日目および14日目の2回行った。ダイオキシンは、ダイオキシン類中でもっとも毒性が強いとされる2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD: AccuStandard社, 米国) を使用し、局方オリーブオイルに溶解して投与した。TCDDのマウスへの投与は、1mlツベルクリン注射器 (テルモ, 東京) に接続した経口ゾンデ (フチガミ器械, 京都) を胃内に直接挿入して、1回に100  $\mu$ g/kgの投与を行った。母マウスへのTCDD総投与量は200  $\mu$ g/kgであった。他の2匹の雌には同量のオリーブオイルを同様に経口投与した。

分娩後、各産仔を母乳飼育し、生後28日に離乳した。離乳時、TCDDの投与を受けた2匹の母親に育てられたマウスから雌雄各5匹を任意に選択し、アニマルマーカ (室町機械, 東京) を用いて背中に印をつけ、他の同腹の産仔と識別した。離乳後は、産仔を雌雄に分離して同腹の個体同士を集団飼育した。同様にオリーブオイル投与群から雌雄各5匹を選択して集団飼育し、期間中の実験に供した。TCDD周産期暴露マウスは、生後5週から12週までの期間中、毎週3回ずつ接触刺激応答計測装置を用い接触逃避行動と対物攻撃行動を定量的に計測した。対照群は週1回、同様の計測を行った。接触刺激応答計測装置による個体の計測順は変えずに、午前9時から午後4時までの間のほぼ同一の時刻に計測をおこなった。計測後は速やかにホームケージに戻した。なお、目視による動物の行動観察は生後2週から随時行った。

実験は鹿児島大学動物実験委員会の許可のもとに鹿児島大学動物実験指針および日本国の法律を遵守して行った。実験動物は、ダイオキシン実験専用室内に設置した日本クレア製のセーフティラック内で飼育し、すべての実験を同室内で行った。実験室は一方方向性の気流制御を行い、施設外への排気はすべて超微粒子濾過フィルターにて濾

過しダイオキシンの環境への排出を防止した。室内照明は午前7時から午後7時の12時間、室温は $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度は $55 \pm 10\%$ に調節した。動物の摂食と飲水は自由に行わせた。

## 2) 接触逃避行動と対物攻撃行動の定量的計測

以前の我々の研究において自作した接触刺激応答計測装置を両行動の定量的計測に使用した(口岩 他, 2008)。本研究機器は、動物を収納する動物用チャンバーと、刺激棒を上下に駆動する装置、および動物の応答行動(接触逃避行動と対物攻撃行動)を検出する加速度センサー、アナログ/デジタル変換装置、および解析用コンピュータから構成される。チャンバーの底面には、長さ90 mmのスリット状の2本の穴があり、その穴を通して2本の太い金属製の刺激棒を上昇させ、実験動物の足部または腹部を接触刺激するか、または眼前に刺激棒を提示することにより視覚的に動物を刺激した。刺激棒の基部に加速度センサーを設置し、動物が棒に対して加えた力を検出した。そして、その電気信号をアナログ/デジタル変換器を介してコンピュータに入力し、専用ソフトを用いて接触逃避行動および対物攻撃行動のエネルギー量を算出した。検出された値は誘導電流と時間の積、すなわち $\text{V} \cdot \text{ms}$ で示した。

予備実験の結果に基づき(口岩 他, 2008)、接触刺激応答計測装置の刺激棒の上昇速度は85mm/秒、刺激間隔は10秒、刺激回数は12回、上昇距離は床面から10 mmとした。下肢レベルまたは下腹部レベルの接触刺激によって接触逃避行動を、下顎への接触刺激または顔面付近への刺激棒接近による視覚刺激により対物攻撃行動を発現させ、両行動を力学的に計測し記録した。実験中の様子はすべてビデオ録画し、刺激中の動物の刺激に対する無関心、接触刺激における空振りの有無をチェックし、12回の刺激中10回以上の有効刺激を得た計

測を有効な実験とみなした。TCDD周産期暴露産仔は1週間に3回計測を行い、全産仔の計測値の平均値をその週の行動量とした。対照群の動物については、1週間に1回、接触刺激応答計測装置を用いて計測し、その平均値をその週の行動量とした。

以前に報告したとおり(口岩 他, 2008)、接触刺激応答計測装置には動物の行動とは無関係な計測値、たとえば刺激棒駆動時の振動など(ノイズ)も検出される不備が存在する。そこで、予め動物を実測する前に動物チャンバーが空の状態では機械を駆動し、ノイズを計測した。この計測を3回繰り返し、その平均値をノイズ値とした。動物の接触逃避行動および対物攻撃行動の実測値からノイズ値を差し引き、動物の行動量とした。

## 3) 統計学的処理

接触刺激応答計測装置による各測定結果は平均値と標準誤差(S. E. M.)で表した。また、各週におけるTCDD周産期暴露群と対照群間の有意差検定には、対応のないt検定を用いた。F検定において不等分散と判定された場合には、Welch法による判定を行った(危険率5%)。

## 結果

生後2週前半までは、TCDD周産期暴露産仔群および対照群の両者において、目視下に目立った身体的または行動学的変化は認められなかった。しかし、生後2週末から3週において、TCDD暴露産仔群の一部に実験者の手指による接触に対して過敏な応答行動を発現する個体が出現した。ケージの清掃(床替え)時にホームケージ内を激しく逃げ回ったり、ジャンプしてケージから逃げ出す個体が多数出現した。このような症状を示す個体は対照群にはほとんど認められなかった。

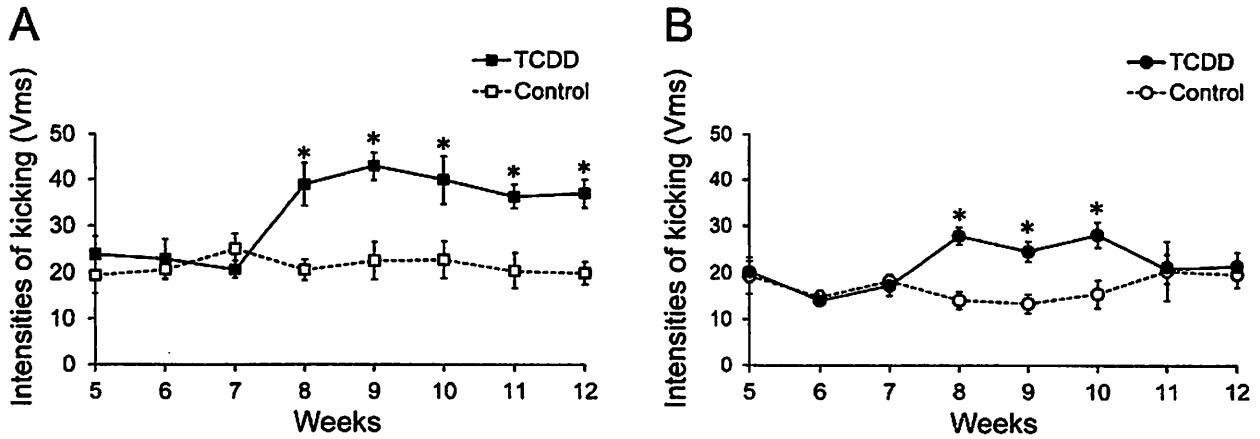


図1. TCDD胎盤・母乳経路摂取マウスにおける接触逃避行動強度の変化。A、雄産仔における変化。B、雌産仔における変化。雄産仔では、生後8週に接触逃避行動強度が有意に増大した。雌産仔ではTCDDの周産期暴露の影響は雄産仔に比較して小さかったことを示す。雄産仔では、8週齢以降の各週において、対照群に比較して有意な差が認められた。雌産仔では、生後8週から10週に対照群との間に有意差が認められた。数値は接触刺激応答計測装置によって計測されたTCDD周産期暴露群雌雄各5匹および対照群雌雄各5匹における接触逃避行動および対物攻撃行動の力学的強度 (Vms: 平均±標準偏差) を示す。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 。

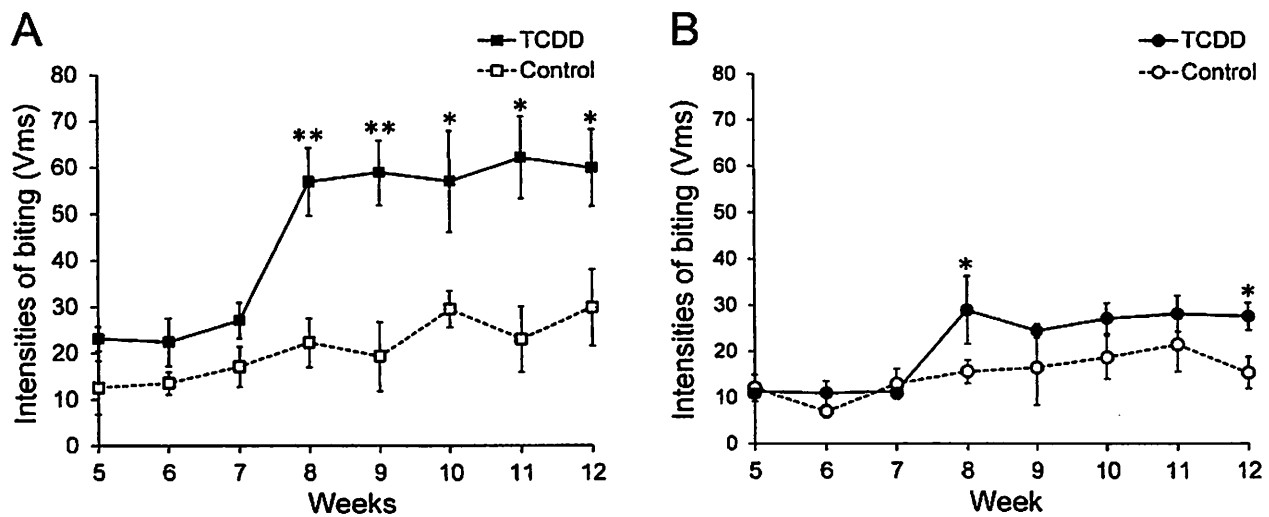


図2. TCDD胎盤・母乳経路摂取マウスにおける対物攻撃行動強度の変化。A、雄産仔における変化。B、雌産仔における変化。8週齢以降に雌雄ともに対物攻撃行動の増強が認められたが、その変化は雄産仔において顕著であったことを示す。8週齢以降、TCDD周産期暴露群は対照群に比較して有意な対物攻撃行動量の増加が認められ、雌産仔では有意差は、8週齢と12週齢に認められた。数値は接触刺激応答計測装置によって計測されたTCDD周産期暴露群雌雄各5匹および対照群雌雄各5匹における接触逃避行動および対物攻撃行動の力学的強度 (Vms: 平均±標準偏差) を示す。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 。

TCDD周産期暴露産仔群の異常行動は生後4週において目視下に減弱し、生後4週末においてその異常行動はほぼ消失した。接触刺激応答計測装置を用いた調査においても生後4週では接触逃避行動および対物攻撃行動の両者において強い反応を示したが、5週では減弱した(未発表データ)。非暴露産仔群では、3~4週齢における異常行動は目視下に観察されなかった。

生後7週末から8週にかけて、TCDD暴露産仔群に接触刺激に対して過敏に反応する異常行動が現れた。通常の飼育ケージまたはオープンフィールド内に放たれたTCDD周産期暴露産仔の腹部または下肢をプラスチック棒で軽く接触すると、動物は棒の接触を極端に嫌悪し、激しい行動を発現した。すなわち、棒の接近に対して素早くその場から逃げ去る「逃避行動」、脇腹または後肢に接触した刺激棒を後肢で激しく数回蹴って払い除ける「蹴り払い行動」が顕著に現れた。これらの行動は接触逃避行動の一部であると診断された。また、TCDD周産期暴露産仔には、反復される接触刺激を避け床敷(鮑屑)の中に潜って頭部を隠す「潜隠行動」が現れた。頭部を棒で軽く数回突く刺激に対しては、棒に噛みつく行動(対物攻撃行動)を発現した。一方、対照群では、これらの行動はまったく発現しなかった。すなわち、これらの行動は、TCDD周産期暴露産仔群において特徴的な過敏な応答行動であると考えられた。

接触刺激応答計測装置を用いたTCDD周産期暴露産仔群における接触逃避行動の力学的計測では、生後7週前半まで顕著な行動の増強を検出した個体は雌雄ともにほとんど認められなかった。生後7週末になると、雄産仔では、接触逃避行動が明らかに増強した個体が複数出現し、生後8週に入ると接触逃避行動が増強した個体はさらに増加した。またその後も接触逃避行動の強度が増強する傾向が持続した。雄産仔における接触逃避行動は、

対照群に比較して有意な増大が、8週から12週において認められた(図1A)。雌産仔においても一部に接触逃避行動の明らかな増強が認められる個体が出現したが、雄産仔に比較して接触逃避行動の強度は弱い傾向が見られた。対照群に対する雌産仔の接触逃避行動の有意差は、8週齢から10週齢まで認められた(図1B)。

TCDD周産期暴露産仔群における対物攻撃行動もほぼ同様の変化が検出された。生後7週末に雄産仔の一部の個体に対物攻撃行動の増強が認められた。生後8週以降、多くの雄産仔に対物攻撃行動の増強が観察され、その増強傾向は生後12週まで持続した。ダイオキシン周産期暴露群の対物攻撃行動は、対照群雄産仔に比較して、8週から12週の間有意な増強が認められた(図2A)。雌産仔では、対物攻撃行動がやや増強した個体も出現したが、オスのような明瞭な変化は認められなかった。対照群に対する有意差は8週と12週において認められた(図2B)。

以上のように、TCDD周産期暴露に起因する接触逃避行動および対物攻撃行動の増強は、生後8週に起こること、その増強はそれ以後も継続すること、またその発現には性差が存在することが明らかになった。

## 考察

我々はこれまでにダイオキシンを摂取した動物においてさまざまな中枢毒性が発現することを報告してきた(Kuchiiwa et al., 2002; Cheng et al., 2002a, b, 2003; 口岩聡他, 200, 2001; 口岩俊子他, 2000, 2008)。本研究では、新たに、胎盤・母乳經由でTCDDを摂取した雄産仔において、おおむね生後8週から接触刺激または視覚刺激に対して過敏に反応する行動異常が発現したことが示された。すなわち、接触逃避行動および対物攻撃行動の増強は生後8週に顕著に増強することが

明らかとなった。また雌産仔では、接触逃避行動および対物攻撃行動の同時期の発現は雄産仔に比較して軽度であることが明らかになった。

接触刺激応答計測装置は、前報告（口岩 他，2008）に記載したように、刺激棒に対して動物が加えた力を検出する装置であるが、刺激棒を駆動する際に装置に発生する振動も検出する不備が存在する。したがって、装置によって検出された力学的数値のすべてが動物の接触逃避行動または対物攻撃行動の強度を意味するものではないので、装置自体から発生するノイズを除外する必要がある。本研究では27.9 Vmsのノイズを計測し、動物の実測値から除外した。

本研究において、生後7週までは、TCDD暴露産仔群の多くに目視下に明瞭な接触逃避行動または対物攻撃行動は観察されず、対照群動物との差も確認できなかった。図1と図2に示された生後7週までの接触逃避行動と対物攻撃行動の計測値もTCDD周産期暴露群と対照群との間に有意差が存在しなかったため、周産期TCDD暴露による若年期行動異常は生後8週において発症すると考えることができる。

雄マウスでは、血漿アンドロゲンレベルは、生後30～50日の第二次性徴期初期においてその上昇が始まり、その後さらに上昇すると報告されている。系統差は存在するが、生後8週はアンドロゲンレベルが最高値またはそれに準ずる値まで上昇する時期に一致する（Selmanoff et al., 1977）。したがって、TCDD周産期暴露による行動異常の発現はアンドロゲンが最高値を示す時期にほぼ一致すると判断できる。本研究では、両行動の発現には雌雄差が存在し、雄産仔において行動異常が顕著に発現したことを示した。このことは、TCDDの周産期暴露に起因する思春期行動異常は、性ホルモンのレベル上昇と関係があることを示唆してい

る。

接触刺激応答計測装置は、動物に軽度の接触刺激または視覚刺激を与えることにより、その刺激に対する応答行動を計測する装置である。刺激は動物の粗大触圧覚を刺激するのであり、動物に侵害刺激を与えることはない。すなわち、本装置の刺激条件は、正常な動物においては無視される些細な刺激である。このような些細な刺激に対して、イリタビリティirritabilityを有する動物または攻撃性aggressivenessを有する動物は、過敏に接触逃避行動または対物攻撃行動を発現する。本研究の結果から、TCDDの周産期暴露は、思春期において接触逃避行動および対物攻撃行動を著しく増強させることが明らかになった。このことは、周産期TCDD暴露は、思春期においてイリタビリティまたは攻撃性を発現させる要因となることを示している。

本研究で用いた接触刺激は、粗大触圧覚伝導路を介して大脳へ伝達される刺激である。接触刺激は大脳に伝えられて感覚され、また、辺縁系に伝えられ、刺激の快・不快が判断される。視覚刺激も視覚伝導路を介して大脳皮質に伝えられ、また辺縁系に伝えられ同様の判断が下される。大脳皮質は、辺縁系の判断に従い、それらの刺激から逃避すべきか否かの判断を行い、刺激が不快なものであると判断すれば逃避行動を発現する。イリタビリティが亢進した動物または攻撃性を有する動物では、些細な刺激に対する不快感発現の閾値が低い。または、些細な刺激に対する易怒性が高い。不快感発現の中核は辺縁系であるので、接触刺激に対する接触逃避行動および対物攻撃行動は辺縁系の活動を探る行動指標として有用である。本研究の結果から、TCDDを胎盤・母乳経由で暴露された動物は、思春期に至って精神的に苛立ち、些細な刺激に対して過敏に反応すると考えられる。そ

これらの動物は、些細な刺激に対して怒り、攻撃行動を発現する。しかも、その応答は雄産仔において、より顕著に現れる。

我々の過去の研究では、TCDD胎盤・母乳経由暴露に起因する探索行動異常は生後5週から6週であることが明らかになっている(森 他, 第61回 日本解剖学会九州支部学術集会, 2005年; 科学研究費補助金報告書, 研究課題番号15510062)。このことは、探索行動異常と接触逃避行動および対物攻撃行動の発現時期には時期的ずれが存在することを示している。それらの行動異常が関係する脳部位または神経回路、または神経伝達物質が異なる可能性が示唆される。

## 謝辞

この研究の一部は科学研究費補助金(研究課題番号16510040および15510062)を使用して実施した。実験の遂行にあたり接触刺激応答計測装置の動作試験、動物の管理等に多大な貢献をしてくれた最愛の息子 口岩琢哉 に心から感謝の意を表す。

## 文献

Agrawal, A. K., Tilson, H. A., Bondy, S. C. (1981) : 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl given to mice prenatally produces long-term decreases in striatal dopamine and receptor binding sites in the caudate nucleus. *Toxicol. Lett.*, 7, 417-424.

Cheng, S.-B., Kuchiiwa, S., Nagatomo, I., Akasaki, Y., Uchida, M., Tominaga, M., Hashiguchi, W., Kuchiiwa, T., Nakagawa, S. (2002) : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment induces c-Fos expression in the forebrain of Long-Evans rat. *Brain Research*, 931, 176-180.

Cheng, S.-B., Kuchiiwa, S., Kuchiiwa, T., Nakagawa, S. (2002) : Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment on methionine-enkephalin immunoreactivity in the brain of the Long-Evans rat. *Organohalogen Compounds*, 57, 407-409.

Cheng, S.-B., Kuchiiwa, S., Ren, X.-Q., Gao, H.-G., Kuchiiwa, T., Nakagawa, S. (2003) : Dioxin exposure down-regulates nitric oxide synthase and NADPH-d activities in the hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 345, 5-8.

Kekeyama, M., Sone, H., Miyabara, Y., Tohyama, C. (2003) : Perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters activity-dependent expression of BDNF mRNA in the neocortex and male rat sexual behavior in adulthood. *Neurotoxicology*, 24, 207-217.

Kuchiiwa, S., Cheng, S.-B., Nagatomo, I., Akasaki, Y., Uchida, M., Tominaga, M., Hashiguchi, W., Kuchiiwa, T. (2002) : *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin decreases serotonin immunoreactive neurons in raphe nuclei of male mouse offspring. *Neurosci. Lett.*, 317, 73-76.

Selmanoff, M. K., Goldman, B. D., Ginsburg, B. E. (1977) : Developmental changes in serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and androgen levels in males of two inbred mouse strains. *Endocrinology*, 100, 122-127.

口岩聡 (2000) : 母乳ダイオキシンによる精神障害の可能性について. 想林, 創刊号, 39-41.

口岩聡, 程世斌 (2001) : ダイオキシン胎盤・母乳暴露による脳異常. 鹿児島学のプロフィール, 3, 21-26.

口岩俊子 (2000) : ダイオキシン汚染の現状. 想林, 創刊号, 36-38.

口岩俊子, 口岩琢哉, 森司朗, 口岩聡 (2008) : 実験動物における機械的接触刺激に対する応答行動の定量的計測-うつ動物の検出とうつ症状の定量的試み-. 鹿児島純心女子大学大学院人間科学研究科紀要, 3, 3-17.

口岩俊子, アブドアイニ・アブドラヒマン, 口岩琢哉, 森司朗, 口岩聡 (2008) : ダイオキシン胎盤・母乳暴露により第二次性徴期から若年期にかけてマウスに発症する接触刺激に対する過敏な応答行動-ダイオキシン周産期暴露に起因する鬱症状の可能性について-. 鹿児島純心女子大学大学院人間科学研究科紀要, 3, 19-28.



---

Sex differences in onset of touch escape and aggressive biting behaviors with perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin

KUCHIIWA Toshiko, KUCHIIWA Satoshi, MORI Shiro

*In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) is known to induce a variety of abnormal behaviors in juvenile animals. However, the precise timing of pubertal onset of these symptoms remains unclear, as does the presence of sex differences in manifestation of the symptoms. The present study evaluated touch response and aggressive biting behaviors to examine the hypothesis that pubertal increases in the secretion of sex hormones are related to the exhibition of abnormal behaviors induced by perinatal exposure to TCDD. Normal male and female ddY mice were housed together for mating, and female mice were administered 100  $\mu$ g/kg of TCDD or an equivalent volume of vehicle (olive oil) by gavage on gestational days 7 and 14. Offspring were weaned on postnatal day 28 and group-housed. Kicking and biting responses were measured three times a week to evaluate touch escape and aggressive biting behaviors during postnatal weeks 5-12 using the Touch Response Meter (TRM). Most mice exhibited both kicking and biting behaviors intensely toward the stimulation sticks on the TRM. Among male offspring, intensities of both responses were significantly increased at the end of postnatal week 7 or in postnatal week 8, with the increase continuing until the end of postnatal week 12. In female offspring, similar to male mice, both behaviors increased significantly, but the degree of change was smaller than that in male offspring. These findings indicate that onsets of touch escape and aggressive biting behaviors occur in postnatal week 7 or 8, and suggest that onsets of these abnormal behaviors are concurrent with the period of increased androgen secretion. Pubertal onset of the abnormal behaviors induced by perinatal exposure to TCDD may be related to increased secretion of sex hormones, particularly in male mice.

**KeyWords :** dioxin, perinatal exposure, juvenile abnormal behavior, touch escape, aggressive biting behavior